

Vergleichende Untersuchungen
zur Dosisabhängigkeit der Magensekretion
nach Stimulation
mit gastrinanalogen Oligopeptiden

von
Rainer Weißenbacher
München 1970

AUS DER CHIRURGISCHEN POLIKLINIK DER
UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Professor Dr.med. F. HOLLE

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN ZUR DOSISABHÄNGIGKEIT
DER MAGENSEKRETION NACH STIMULATION MIT
GASTRINANALOGEN OLIGOPEPTIDEN

(Tierexperimentelle Untersuchungen an SHAY-Ratten)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten
Medizin verfaßt und einer Hohen Medizinischen
Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von

Rainer Weißenbacher

München

1970



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Professor. Dr.med. F. HOLLE

Dekan: Professor Dr.med.dent. E. KRAFT

Tag der mündlichen Prüfung: 23. Juni 1970

INHALT

A. EINLEITUNG	7
1. Die Bedeutung der Dankbarkeit	8
2. Die Aufgabe der Eltern	9
3. Die Aufgabe der Kinder	10
B. Die Entwicklung der Dankbarkeit	11
1. Die Entwicklung der Dankbarkeit im Kindesalter	12
2. Die Entwicklung der Dankbarkeit im Jugendalter	13
3. Die Entwicklung der Dankbarkeit im Erwachsenenalter	14
C. Die Förderung der Dankbarkeit	15
1. Die Förderung der Dankbarkeit durch die Eltern	16
2. Die Förderung der Dankbarkeit durch die Schule	17
3. Die Förderung der Dankbarkeit durch die Gesellschaft	18

Meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

D. Die Bedeutung der Dankbarkeit	19
1. Die Bedeutung der Dankbarkeit für das Leben	20
2. Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Familie	21
3. Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Nation	22
E. Die Förderung der Dankbarkeit	23
1. Die Förderung der Dankbarkeit durch die Eltern	24
2. Die Förderung der Dankbarkeit durch die Schule	25
3. Die Förderung der Dankbarkeit durch die Gesellschaft	26
F. Die Bedeutung der Dankbarkeit	27
1. Die Bedeutung der Dankbarkeit für das Leben	28
2. Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Familie	29
3. Die Bedeutung der Dankbarkeit für die Nation	30
G. Die Förderung der Dankbarkeit	31
1. Die Förderung der Dankbarkeit durch die Eltern	32
2. Die Förderung der Dankbarkeit durch die Schule	33
3. Die Förderung der Dankbarkeit durch die Gesellschaft	34

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. EINLEITUNG	7
1. Zur Geschichte des Gastrins	8
a) Physiologie	8
b) Struktur	9
2. Zur Physiologie des Gastrins	10
a) Freisetzung	10
b) Wirkung	10
c) Ort	11
3. Gastrin und Ulcuspathogenese	12
B. UNTERSUCHUNGSMATERIAL	13
1. Verwendete Tiere	13
2. Dosisangabe über die Stimulation	13
3. Deskription der verwendeten Peptide	13
C. UNTERSUCHUNGSMETHODE	14
1. Narkose	14
2. Operationstechnik	14
3. Entnahmetechnik	14
4. Meßtechnik	15

	Seite
D. ERGEBNISSE	16
I. Tetrapeptid	16
1. Beziehung zwischen Tetrapeptid- dosis und Magensaftvolumen-(ml)	16
2. Beziehung zwischen Tetrapeptid- dosis und Magensaft-(pH)	16
3. Beziehung zwischen Tetrapeptid- dosis und Magensaft-(mEq/l)	19
4. Zusammenfassung von 1. - 3.	19
II. Heptapeptid	22
5. Beziehung zwischen Heptapeptid- dosis und Magensaftvolumen-(ml)	22
6. Beziehung zwischen Heptapeptid- dosis und Magensaft-(pH)	22
7. Beziehung zwischen Heptapeptid- dosis und Magensaft-(mEq/l)	25
8. Zusammenfassung von 5. - 7.	25
E. DISKUSSION	29
F. LITERATURVERZEICHNIS	32

Lebenslauf

A.) EINLEITUNG

Trotz der klassischen Tierexperimente von R.A.F. DE REAUMUR (1683-1757) und L. SPALLANZANI (1729-1799) war noch im 18. Jahrhundert über die natürliche Funktion des Magens, speziell des Verdauungsvorganges (mechanische Zerkleinerung oder fermentative Auflösung der Speisen), keine einheitliche Lehrmeinung zu finden (21).

Erst im Anfang des 19. Jahrhunderts gelang es WILLIAM PROUT (1785-1850), die Existenz der Chlorwasserstoffsäure im Magensaft nachzuweisen, was 50 Jahre später von R. HEIDENHAIN (1879) und I.P. PAVLOV beweisend bestätigt werden konnte (32, 34).

Als erste jedoch erkannten schon 1831 F. TIEDEMANN und I. GMELIN, daß die Verdauung im Magen nicht nur aus Salzsäurewirkung besteht, sondern daß noch ein "Vitales Prinzip" zum reinen Salzsäure-Prinzip hinzukommen muß (40).

Fünf Jahre später entdeckte dann THEODOR SCHWANN (1810-1822) in Anlehnung an die Versuche von J.N. EBERLE (1834) ein "Verdauungsprinzip", das im Schleim des Magensaftes lokalisiert war und zu dessen Wirksamkeit die Chlorwasserstoffsäure notwendig ist. Er nannte es Pepsin (7, 36).

HEIDENHAIN wiederum war es, der 1870 in den Hauptzellen die Bildungsstätte des Pepsins sah (16).

Fast hundert Jahre später gelang es dann 1963 M.H. SEIFFERS und Mitarb., drei verschiedene Pepsine

(I-III) aufzuzeigen, nachdem schon seit Anfang dieses Jahrhunderts (1925) durch WALDSCHMIDT; LEITZ u. WILLSTÄTTER bekannt war, daß es sich beim Pepsin um eine Proteinase handelt (8, 34).

1. a) Zur Geschichte der Physiologie des Gastrins

Mit Einführung der PAVLOV'schen und HEIDENHAIN'schen Operationsmethoden an Hunden begann eine intensive tierexperimentelle, gut reproduzierbare Serie von Versuchen, die schließlich auch 1905 die Gastrinforschung entscheidend ins Leben rief.

Zum ersten Mal stellte 1905 JOHN S. EDKINS die Hypothese auf, daß bei Nahrungsaufnahme im Antrum ein säurestimulierendes Hormon - genannt Gastrin - freigesetzt wird (8).

In der Folgezeit arbeiteten viele Untersucher, - unter ihnen G.P. ZELJONY u. W. SAVICH (1912), A.C. IVY u. J.E. WHITLOW (1922) - an dem Problem, die Existenz von Gastrin nachzuweisen und seinen Wirkungsmechanismus aufzuklären, meist jedoch ohne beweiskräftigen Erfolg (17, 21, 42).

Dieser war erst 1948 M. J. GROSSMANN, L.R. ROBERTSON u. A.C. IVY mit Hilfe ihrer klassischen Pouch-Präparationen beschieden: Um alle eventuell möglichen Wirkungen von Nahrungsbestandteilen und chemischer Sekretagoga auszuschließen, verwandten sie als Stimulus den Distensionsreiz. Sie kamen dabei zu folgendem Ergebnis:

1. Die Distension des Antrums führte zur Sekretionssteigerung im freitransplantierten Fundus-

pouch (bei gefisteltem vagal innervierten Hauptmagen).

2. Die Distension eines freitransplantierten Antrumpouches führte zur Sekretionssteigerung im vagal innervierten Hauptmagen (15, 21).

Damit war die Existenz von Gastrin als salzsäurestimulierendes Hormon bewiesen. Die Arbeitsgruppe von DRAGSTEDT bestätigte dann in Untersuchungen von 1950-1960 die Existenz eines "antral-hormonell wirksamen Mechanismus". Es galt nun, die Struktur des Gastrins zu ergründen.

1. b) Zur Geschichte der Struktur von Gastrin

Im Zuge dieser Forschungen stieß POPIELSKI 1907 auf das β -imidazolyläthylamin ("Vasodilatin") - das später von H.H. DALE u. P.P. LAIDIAW als Histamin identifiziert wurde (4, 33).

Der kanadische Physiologe SIMON KOMAROV (1892-1964) konnte in seinen Experimenten (1938, 1942) nachweisen, daß es sich bei Gastrin und Histamin nicht, wie bis dahin vermutet, um identische Substanzen handelt. Als erster ging er auf die mögliche Eiweißstruktur des Gastrins ein und fällte den "Magensaftschleim" mit Trichloressigsäure. Diese Proteinfraction, welche bei subkutaner Injektion unwirksam war, enthielt kein Histamin. Intravenös jedoch wirkte sie stark magen- und pankreassekretionsstimulierend (18, 21).

GREGORY u. TRACY und GREGORY entdeckten dann nach jahrelangen, mühsamen Präparationen 1964 die ge-

naue Struktur des Schweine- und 1966 die des Humangastrins (10, 11, 12, 14).

2. Zur Physiologie des Gastrins

a) Freisetzung

Hauptreiz für die Freisetzung von Gastrin ist die Anwesenheit von Nahrung im Magenantrum. Die aus der Nahrung freigesetzten Aminosäuren und Dipeptide bedeuten einen chemischen Reiz zur Gastrin-freisetzung. Auch der Mageninhalt wirkt mechanisch über die Antrumdistension stimulierend (21, 22, 31).

Hemmend auf den Gastrinmechanismus wirken:

1. ein Antrum-pH-Wert unter 2,0 und
2. die zum Magenantrum ziehenden Vagusäste (rami antrales) (21, 22, 35).

GROSSMANN M. J. hat außerdem die Frage aufgeworfen, ob die intestinale Phase der Magensekretion durch Gastrin oder gastrinähnliche Peptide vermittelt wird.

b) Physiologische Wirkungen des Gastrins

Gastrin stimuliert vor allem die Salzsäuresekretion. Beim Menschen resultiert nach Gastrininjektion in Dosen von 2 µg/kg eine Salzsäuresekretion von 40-50 mval/std (20).

Gastrin steigert die Durchblutung des Magens und

stimuliert geringgradig auch die Sekretion von Pepsin und die des "intrinsic-factors" (6, 39).

Gastrin besitzt weiterhin eine extragastrale Wirkung auf Leber- und Pankreassekretion und auf die Dünndarmmotilität (22). Außerdem sensibilisiert Gastrin die Beleg- und Hauptzellen der Magenfunduscorpus Schleimhaut gegen alle sekretorisch wirksamen Reize chemischen und nervalen Ursprungs (Parietalcell-reactivity) (39).

Über den Wirkungsmechanismus des Gastrins gibt es heute folgende Hypothese: Wahrscheinlich ist Histamin die Überträgersubstanz für alle Reize, die die Salzsäureproduktion stimulieren, also auch für das Gastrin (29). Hierbei scheinen die spezifischen terminalen Nervenelemente (sog. synapse per distance) eine Rolle für die Übertragung der Gastrinwirkung zu spielen (25).

c) Ort

Gastrin wird wahrscheinlich auch im nichtstimulierten Magenantrum freigesetzt (19). Über das metabolische Verhalten des Gastrins, seine zelluläre Verteilung sowie elektronenmikroskopische Bildungsstätte und über den biochemischen Auf- und Abbau weiß man jedoch heute noch nichts. Hier wird man sich der Histoautoradiographie bedienen, um noch offenstehende Fragen abzuklären.

3. Gastrin und Ulkushpathogenese

Daß das Gastrin nicht nur magenphysiologisches Interesse erwecken muß, sondern auch klinisch bedeutsam ist - soweit wir das heute schon beurteilen können -, zeigen verschiedene Beobachtungen.

Der ZOLLINGER-ELLISON-Tumor wird vor allem durch einen ulzerogenen Faktor charakterisiert, der in einer exzessiven Hypergastrinämie zu suchen ist (13, 21, 22). Ein gastrinähnlicher Faktor (P.S.U.) konnte von S.BONFILS (Paris) im Urin von Patienten mit ZOLLINGER-ELLISON-Syndrom nachgewiesen werden (3).

In der Umgebung von metaplastisch umgewandelten Meckel'schen Divertikeln mit chlorwasserstoffproduzierender Schleimhaut fand man peptische Ileumgeschwüre (28). Hier, wie auch bei der EISELSBERG'schen Operation (Ausschaltung des geschwürigen Pylorus ohne Resektion ergab in 20-40 % jejunale Geschwüre) sind humoral-auslösende Faktoren nicht mehr von der Hand zu weisen.

DRAGSTEDT diskutiert als Hauptkrankheitsursache des ulcus ventriculi eine humorale Hypersekretion durch Stase der Nahrung im Antrum (z.B. bei DRAGSTEDT-Kombination) (5).

Einfachere und exaktere hämatologische Bestimmungsmethoden und die Ergebnisse der weiteren Gastrinforschung werden in der Ulcus-Genese und Ulcus-Ätiologie weitere Aufschlüsse bringen. In der Klinik ist die Magenfunktionsdiagnostik für die Therapie des Ulcusleidens von großem Wert. Sie bedient

sich heute in zunehmendem Maße gastrinanaloger Peptide. Dabei liegen keine genauen Angaben über die Dosisabhängigkeit der peptidstimulierten Sekretion vor. Uns erschien daher von besonderem Interesse, im Tierversuch zu überprüfen, ob Beziehungen zwischen Dosis des Stimulans und resultierender Magensekretion aufgedeckt werden könnten.

B. UNTERSUCHUNGSMATERIAL

Zur Untersuchung standen 250 Wistarratten (männlich) zur Verfügung. Das Durchschnittsgewicht von jedem Kollektiv von Ratten betrug zwischen 230 und 280 g. Das mittlere Durchschnittsgewicht aller 250 Ratten betrug 254 g.

Die Stimulationsdosis betrug bei Tetrapeptid 20-30-40-80-120-160-200-240-280-320-400 $\mu\text{g/kg}$ Ratte. Die verwendete Peptidlösung enthielt 5 mg Peptid in 100 ml Aqua dest. Bei Heptapeptid wurde mit Dosen von 10-20-30-60-120-160-240-320 $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht der Ratte gearbeitet.

Als Oligopeptide wurden synthetisch hergestellte niedermolekulare Tetra- und Heptapeptide verwandt, die uns freundlicherweise von Herrn Priv.Doiz. Dr. Wünsche vom Max-Planck-Institut für Eiweißchemie und Lederforschung, München, zur Verfügung gestellt wurden.

Die Aminosäuresequenz des Tetrapeptids war: Try-MET-ASP-PHE-NH₂; die des Heptapeptids: ALA-TYR-GLY-TRY-MET-ASP-PHE-NH₂. Beide Peptide enthalten das C-terminale Tetrapeptidamid, welches als aktives Zentrum des Gastrinmoleküls alle biologischen Eigenschaften desselben besitzt (26, 31, 41).

C. UNTERSUCHUNGSMETHODE

Es wurden 25 Versuche ausgewertet mit je einem Kollektiv von 10 Ratten. Sie wurden mit steigenden Konzentrationen von Tetra- und Heptapeptid behandelt. Nach 48stündiger Nahrungskarenz mit mäßiger Wasserzufuhr und Haltung in Einzelboxen wurden die Versuchstiere mit 1 ml 10%iger Äthylurethanlösung pro 100 g Körpergewicht durch subkutane Injektion (am li. Unterschenkel) in Narkose versetzt.

Die Operation wurde unter aseptischen Kautelen nach der von H. SHAY 1954 angegebenen Methode durchgeführt (38). Die Tiere wurden in Narkose laparotomiert und der Pylorus unter Schonung der Blutgefäße und der vagalen Innervation ligiert. Dann wurde die Bauchhöhle wieder verschlossen. Nach einer "4-Stunden-Sekretionspause" wurde abermals laparotomiert und unter Vermeidung eines Magensaftrefluxes der Ösophagus cardianah ligiert. Nach Tötung der Tiere wurde der Magen in toto

exzidiert, gewaschen, getrocknet und der Magensaft in "ml"-graduierte Zentrifugengläser (10 ml) abgefüllt.

Im Labor wurden dann die Magensäfte am gleichen Tag bei 4000-5000 Umdrehungen pro Minute etwa 15 Minuten lang zentrifugiert. Der reine Magensaft wurde im graduierten Röhrchen volumetrisch erfaßt. Die Bestimmung des pH erfolgte nach den üblichen Methoden mit Hilfe des Beckman-pH-meters H 3. Bei der Umrechnung des pH-Wertes in mEq/l wurde die von MOORE angegebene Umrechnungstabelle (Table of Conversion of Electrode pH Values to Hydrogen Ion Concentrations in Gastric Juices at 25°C) und die Formel:

$$\frac{\text{Volumen (ml) mal Umrechnungsfaktor}}{1000} = \text{mEq/l}$$

zu Hilfe genommen.

Die Ergebnisse wurden in den Abbildungen 1.) - 8.) graphisch dargestellt.

D. ERGEBNISSE

I. Tetrapeptid

1. Beziehung zwischen Tetrapeptiddosis und Magensaftvolumen

Bei steigenden Dosen von 20-400 γ /kg Ratte konnte eine maximale Stimulation der Magensaftsekretion mit einer Dosis von 280 γ /kg erreicht werden. Hier ergaben sich 1,08 ml reiner Magensaft. (Bei diesem Wert handelte es sich um das arithmetische Mittel, wobei 5 Tiere zwischen 1,7 ml und 2,1 ml lagen.) Sowohl in niedrigen Peptiddosisbereichen (20, 30 γ /kg) als auch in hohen Dosisbereichen (320, 400 γ /kg) wurde ein deutlicher Abfall des Magensaftvolumens mit Werten zwischen 0,30 - 0,58 ml festgestellt. In den Dosisbereichen zwischen 80 γ /kg und 280 γ /kg lagen die Volumenwerte konstant zwischen 0,8 - 0,9 ml reinen Magensaftes (siehe Abbildung 1, Seite 17).

2. Beziehung zwischen Tetrapeptiddosis und Magensaft-(pH)

Bei 80 γ /kg und 280 γ /kg wurden die niedrigsten pH-Werte mit 1,69 bzw. 1,68 ml erhalten. Die höchsten Werte wurden bei Stimulation mit 30 γ /kg und 200 γ /kg erzielt, nämlich pH = 3,92 und 3,08. Die restlichen Werte lagen sämtlich zwischen einem pH von 1,77 - 2,34. Die pH-Werte der Wiederholungen bei 80, 120, 160, 280 γ /kg lagen mit 3,59; 2,07; 2,78; 2,65 alle bei höheren Werten als diejenigen der Erstversuche. (Siehe Abbildung 2, Seite 18).

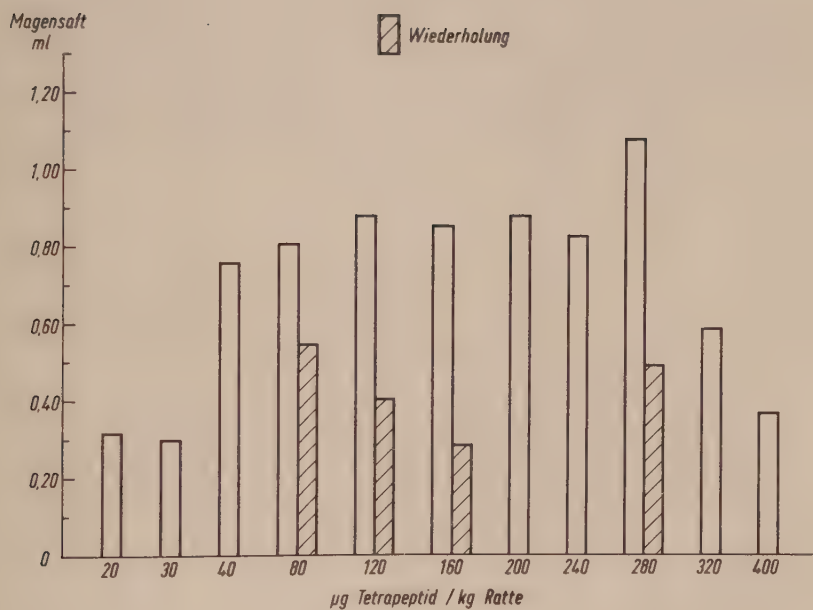


Abbildung 1: Beziehung zwischen Tetrapeptiddosis und Magensaftvolumen

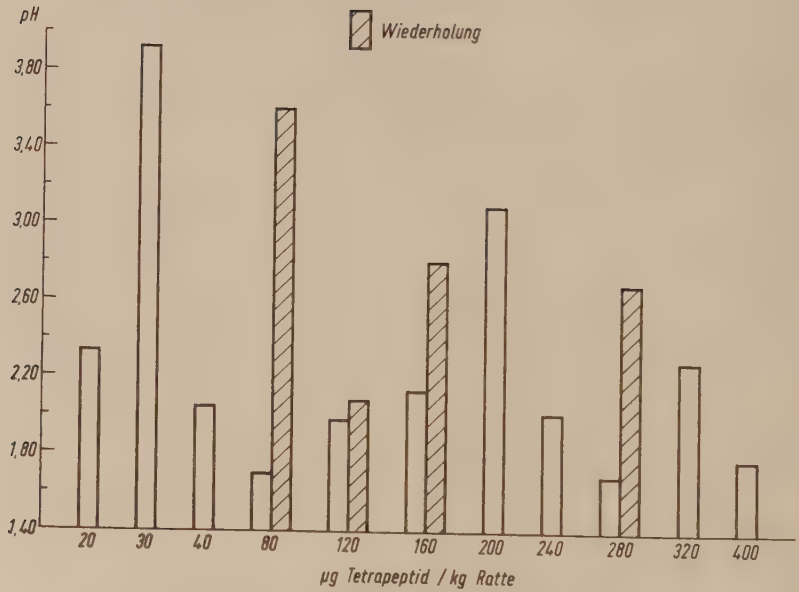


Abbildung 2: Beziehung zwischen Tetrapeptiddosis und Magensaft (-pH)

3. Beziehung zwischen Tetrapeptiddosis und Magensaft mEq/l

Die höchsten Wasserstoffionenkonzentrationen - gemessen in mEq/l - im Magensaft wurden bei Stimulation mit 240 und 320 γ /kg erzielt: 0,0166 und 0,01256 mEq/l. Die niedrigsten Werte lagen bei Stimulation mit 20-30-160-200 γ /kg bei 0,0045 - 0,000232 - 0,0087 - 0,0058 mEq/l. Alle anderen Werte lagen zwischen 0,020 und 0,038 mEq/l. (Siehe Abbildung 3, Seite 20)

4. Zusammenfassung von 1. - 3.

Eine klare mathematische Beziehung zwischen der Dosis des stimulierenden Tetrapeptids und den einzelnen Meßergebnissen (Vol., pH, mEq/l) war nicht zu eruieren. Auch die vergleichende Zusammenfassung brachte keine signifikanten Beziehungen der Einzelwerte untereinander. Stichprobenartige Wiederholungsstimulationen in den Bereichen 80, 120, 160, 280 γ /kg ergaben jetzt bei den Magensaftvolumina um durchschnittlich 50 % kleinere Werte als die Erstversuche (0,28 - 0,54 ml). (Siehe Abbildung 4, Seite 21).

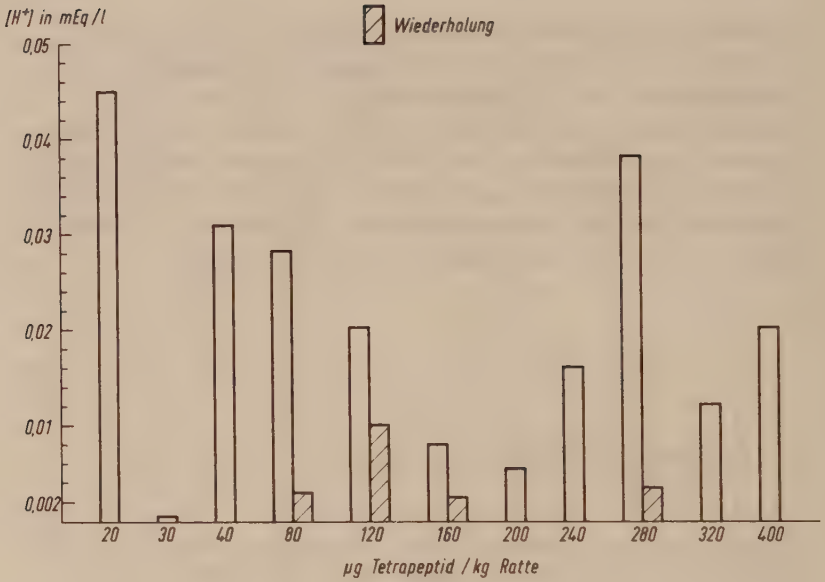


Abbildung 3: Beziehung zwischen Tetrapeptiddosis und Magensaft mEq/l

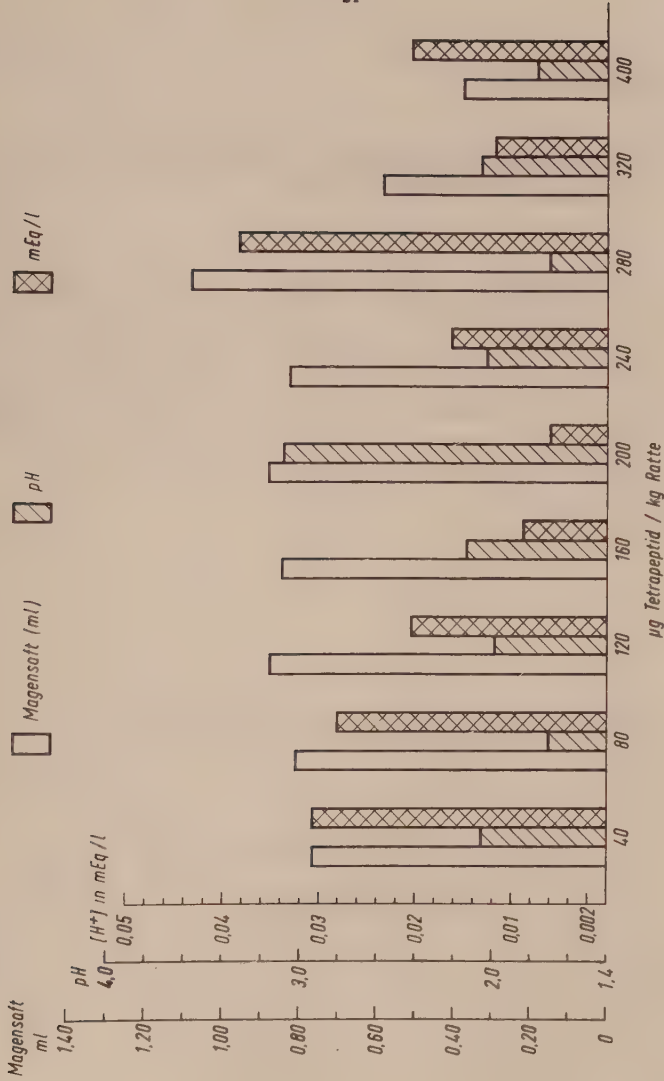


Abbildung 4: Zusammenfassung von 1. - 3.

II. Heptapeptid

5. Beziehung zwischen Heptapeptiddosis und Magensaftvolumen

Das mit Abstand größte Magensaftvolumen konnte bei einer Stimulation mit einer Dosis von 60 γ /kg Körpergewicht erzielt werden. Es betrug hier 1,15 ml - über das Doppelte aller anderen erreichten Einzelwerte. Alle restlichen gewonnenen Volumina liegen bei Stimulationen mit Dosen von 10-320 γ /kg zwischen 0,29 ml und 0,52 ml pro Tier.

(Siehe Abbildung 5, Seite 23)

6. Beziehung zwischen Heptapeptiddosis und Magensaft-pH

Höchster negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration war hier mit einer Dosis von 120 γ /kg gegeben. Der pH-Wert betrug 1,30. Alle anderen Werte lagen zwischen einem pH von 2,16 und 2,65, wenn man mit den restlichen Dosen von 10 bis 320 γ /kg stimulierte.

(Siehe Abbildung 6, Seite 24)

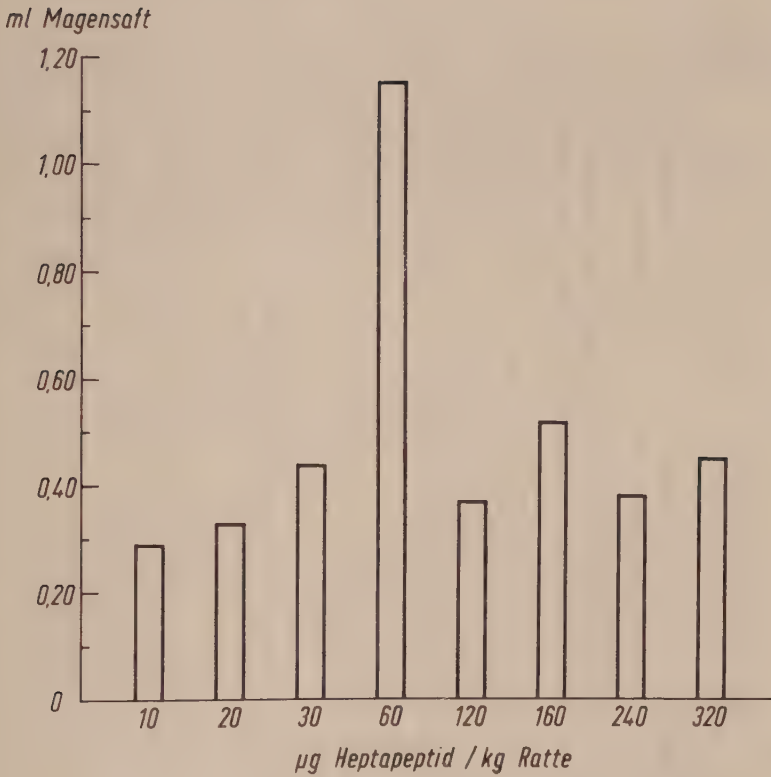


Abbildung 5: Beziehung zwischen Heptapeptiddosis und Magensaftvolumen

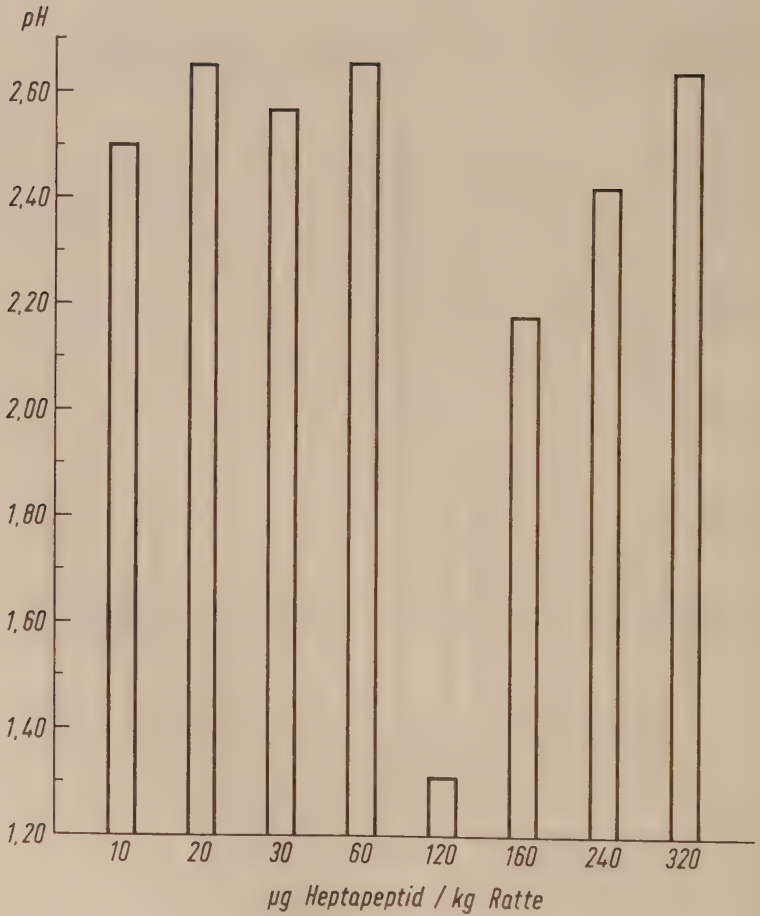


Abbildung 6: Beziehung zwischen Heptapeptiddosis und Magensaft-(pH)

7. Beziehung zwischen Heptapeptiddosis
und Magensaft-mEq/l

Die höchsten Werte ergaben sich bei den Stimulationsdosen von 120 und 160 γ /kg. Hier waren die Wasserstoffionenkonzentrationen 0,043 und 0,015 mEq/l. Alle anderen Heptapeptiddosen erreichten Werte zwischen 0,0015 und 0,0087 mEq/l. (Siehe Abbildung 7, Seite 26)

8. Zusammenfassung von 5. - 7.

Obwohl auch hier keine Signifikanz festzustellen war, sind die Versuchsergebnisse doch klarer gezeichnet. Bei Stimulation mit Heptapeptiddosen zwischen 10 - 60 γ /kg bleibt der pH des Magensaftes konstant zwischen 2,50 und 2,65. Bei 30 γ /kg sinkt er in den relativ "sauren" Bereich von 1,3, um dann mit höherer Stimulationsdosis wieder auf obere Werte anzusteigen. Bei 60 γ /kg fanden wir das größte Magensaftvolumen und den "alkalischsten" pH. Auch hier ist eine mathematische Korrelation zwischen den Einzelwerten von Volumen, pH und mEq/l nicht möglich. (Siehe Abbildung 8, Seite 27)

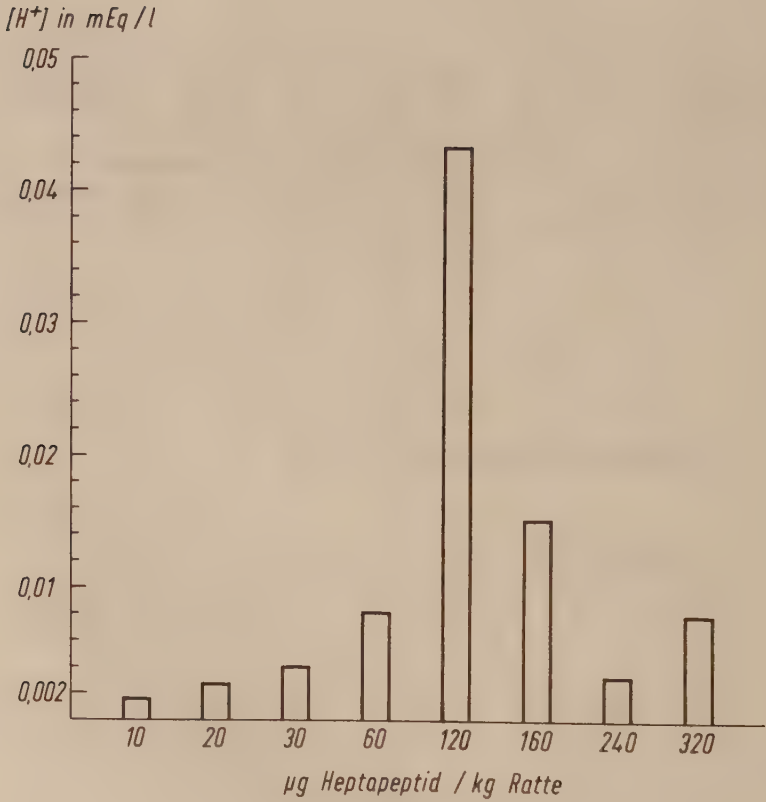


Abbildung 7: Beziehung zwischen Heptapeptiddosis und Magensaft-(mEq/l)

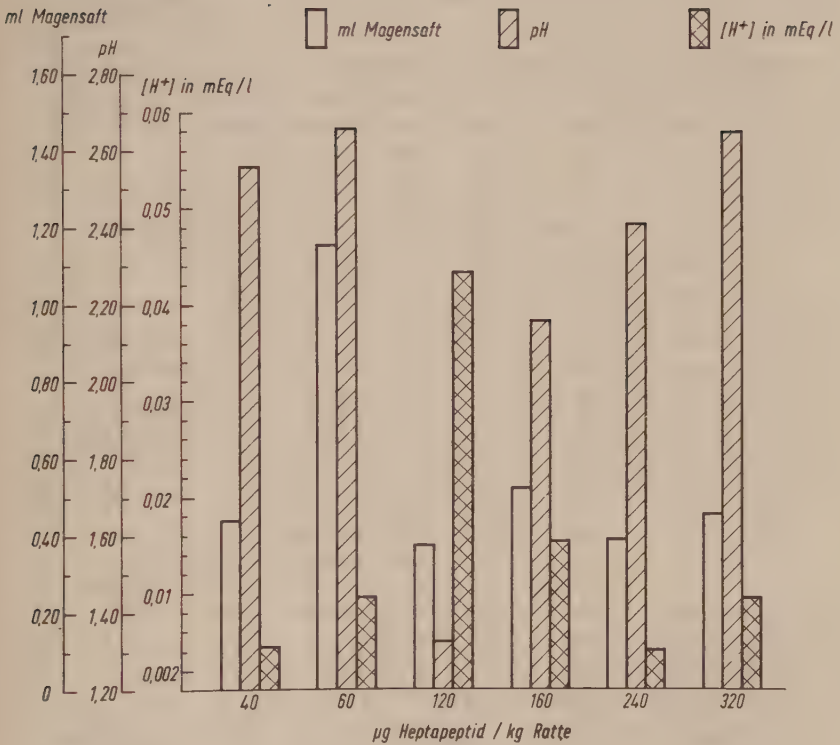


Abbildung 8: Zusammenfassung von 5. - 7.

Vers. Nr.	Tiere	Peptid g/kg Tier	Magen-saft(ml)	pH	mEq/l	Kgw/Tier	Bemerkungen
1	1o	-	-	-	-	-	Erlernung der Methode
2	1o	-	-	-	-	-	
3	1o	(4o)	-	-	-	-	
4	1o	2o	0,32	2,34	0,00450	28o	Tetrapeptid
5	1o	3o	0,3o	3,92	0,000232	235	
6	1o	4o	0,76	2,04	0,03o9	25o	
7	1o	8o	0,81	1,69	0,0286	3oo	
8	1o	12o	0,88	1,97	0,02o6	25o	
9	1o	16o	0,85	2,13	0,0087	26o	
1o	1o	2oo	0,88	3,08	0,00587	26o	
11	1o	24o	0,83	2,01	0,0166	2oo	
12	1o	28o	1,08	1,68	0,03849	2oo	
13	1o	32o	0,58	2,28	0,01256	24o	
14	1o	4oo	0,37	1,77	0,02o1	28o	
15	1o	8o	0,54	3,59	0,0026o	27o	Wiederholung Tetrapeptid
16	1o	12o	0,4o	2,07	0,01oo1	25o	
17	1o	16o	0,28	2,78	0,00226	27o	
18	1o	28o	0,49	2,65	0,003541	25o	
19	1o	1o	0,29	2,5o	0,00159	275	Heptapeptid
2o	1o	2o	0,33	2,65	0,00275	21o	
21	1o	3o	0,44	2,56	0,00423	245	
22	1o	6o	1,15	2,65	0,00864	28o	
23	1o	12o	0,37	1,3o	0,04385	28o	
24	1o	16o	0,52	2,16	0,01561	25o	
25	1o	24o	0,38	2,41	0,00284	22o	
26	1o	32o	0,45	2,64	0,00877	24o	
27	1o	3o	1,5o	1,86	0,074oo1	25o	Synthetisches Tetrapeptid (Kontrolle)
28	1o	6o	1,23	1,74	0,07798	25o	
29	1o	2 mg	1,81	1,81	-	25o	Histamin-kontrollversuch

E. DISKUSSION

Wie die unter D aufgeführten Ergebnisse zeigen, lassen sich weder bei Tetra- noch bei Heptapeptidstimulation exakt mathematisch faßbare Beziehungen zwischen der Dosis des applizierten Oligopeptids und der resultierenden Magensekretion aufstellen. Die Gründe hierfür sind unbekannt. Zur Diskussion stehen folgende 5 Punkte:

1. Die Ratte scheint für quantitative Aussagen bezüglich der Dosisabhängigkeit der stimulierten Magensekretion nicht ganz geeignet.

Heute ist bekannt, daß am Hund Gastrinversuche am besten mit subkutaner oder langsamer intravenöser Injektion durchgeführt werden (21). Die intravenöse Injektion in die Schwanzvene der Ratte wurde von uns experimentell durchgeführt, zeitigte im Kontrollversuch jedoch keine Erfolge und ist außerdem mit methodischen Schwierigkeiten verbunden. Wir bevorzugten daher die subkutane Injektion.

Über die Resorptionsverhältnisse bei subkutaner Injektion ist, besonders in quantitativer-zeitlicher Hinsicht, wenig bekannt. Die Resorptionsquote hängt vom Ort des gesetzten Depots und der gespritzten Substanz selbst ab. Postmortale Kontrollen ergaben bei den eigenen Versuchen völlig resorbierte Depots.

Weiter muß berücksichtigt werden, daß beim Hund gastrinanaloge Peptide bei Durchtritt durch die Leber 70-80 % ihrer Stimulationsaktivität verlieren (20, 27).

2. Methodik: Die oft geübte SHAY-Präparation enthält bei sorgfältiger Durchführung keine Ansatzpunkte für methodische Fehler. Sie wurde oftmals mit Erfolg angewandt und kommt als Fehlerquelle kaum in Frage (24). Daß die Tiere mit dieser Methode überhaupt auf Magensäurestimulationen reagieren, konnten wir mit einem Histaminkontrollversuch an 10 Ratten (2 mg s.c. ergab ein durchschnittliches reines Magensaftvolumen von 1,81 ml bei einem pH von 1,81 (!), und zwei Kontrollversuchen mit synthetischem Tetrapeptid (je 1,50 ml bzw. 1,31 ml reiner Magensaft bei pH-Werten von 1,86 bzw. 1,74) aufzeigen.

3. Die Frage, ob Rattengastrin bzw. Rattenpeptid die gleiche Struktur und Funktion hat wie menschliches - im Experiment verwendetes Peptid - bleibt offen. Gegenwärtig laufen in mehreren gastrophysiologischen Zentren Untersuchungen zur Aufklärung der Struktur von Gastrin bei verschiedenen Tierspecies.

4. Auch beim Menschen konnte keine sichere signifikante Dosisabhängigkeit der Magensekretion nach Stimulation mit gastrinanalogen Peptiden aufgedeckt werden. P. AAGAARD untersuchte 20 Patienten mit Pentapeptid (I.C.I. 50.123) in steigender Konzentration (intravenöse Infusion) und bestimmte im gewonnenen Magensaft die Wasserstoffionenkonzentration in mEq/Std. Es war keine Signifikanz aller 20 Patienten in der Beziehung zwischen der gegebenen stimulierenden Dosis und den erhaltenen mEq/Std. im sezernierten Magensaft (1).

5. Offensichtlich erfolgt die Oligopeptidstimulation bei der Ratte nach einem "Alles- oder Nichts-Gesetz". Untersuchungen am Hund ergaben, daß die Dosisspanne für die biphasische Wirkung von Gastrin (niedrige Dosen stimulieren - höhere Dosen inhibieren) außerordentlich gering ist (9, 10, 21). Ob bei dem eigenen Versuch bei Tetrapeptidstimulation das Verhalten des Magensaftvolumens auf diese dissoziierte Wirkung von Gastrin zurückzuführen ist - niedrigste Volumenwerte bei niedrigen und hohen Tetrapeptiddosen und rund doppelt so hohe Werte bei Stimulation in mittleren Bereichen - war nicht klar ersichtlich.

F. ZUSAMMENFASSUNG

An 250 pylorusligierten Ratten (SHAY-Präparationen) wurde die magensekretionsstimulierende Wirkung von gastrinanalogen Peptiden untersucht. Steigende Tetra- und Heptapeptiddosen stimulierten die Magensaftsekretion mit unterschiedlichem Erfolg. Eine signifikante Beziehung zwischen Peptiddosis und Magensaftsekretion konnte dabei nicht aufgezeigt werden.

Die Ergebnisse werden anhand der einschlägigen Literaturmitteilungen diskutiert.

G. LITERATURVERZEICHNIS

1. AAGAARD, P. Effects of ICI 50123 (Penta-peptide) on acid secretion in Man. *Physiol.Gastr.Secr.Univers.forlaget. Williams & Wilkins* (1968), 315-317.
2. BÜCHNER, F. Spezielle Path. 4.Aufl.(1965), 287-288.
3. BONFILS, B. Gastrin-like factor (P.S.U.) in the urine of patients with Zollinger-Ellison-Syndrome. *Physiol.gastr.secr.Univers.forlaget, Williams & Wilkins, Oslo* 1968, 329-336.
4. DALE, H.H. u.
P.P. LAIDLAW The physiological action of β -imidazol ethylamine. *I.Physiol.* 41 (1910/22), 318-331.
5. DRAGSTEDT, L.R. Gastrin and peptic ulcer. *Arch.Surg.* 91 (1965), 100.
6. DRAGSTEDT, L.R.,
R.B.QUINTANA,
C. DE LA ROSA,
C.A. LINARES The question of fatigue of the gastrin mechanism. *Arch. Surg.* 89 (1964), 1024-1045.
7. EBERLE, J.N. Physiologie der Verdauung nach Versuchen auf natürlichem und künstlichem Wege. *Ettlinger-sche Verlagsbuchhandlung, Würzburg* 1834.

16. HEIDENHAIN, R. Über die Pepsinbildung in den
Pylorusdrüsen. Pflügers Arch.
ges.Physiol.18(1878),169-171.

17. IVY, A.C., The gastrin theory put to a
J.E. WHITLOW physiological test. Amer.J.
Physiol.60 (1922), 578-587.

18. KOMAROV, S.A. Gastrin.Proc.Soc.exp.Biol.
(N.Y.) 38 (1938), 514-516.

19. LANDOR, H.I. Evidence for gastrin release
by the unstimulated isolated
antral pouch. Surgery 60(1966
641-646.

20. LICK, R.F. Zur Physiologie der gastrin-
wirksamen Peptide. Ref.f.das
90.Koll.d.med.Fakultät d.Univ.
München 29.8.1968.

21. LICK,R.F., D.BALSER Geschichte der angewandten Ma-
genphysiologie. Wiss.Beibl.z.
Mat.Med.Nordmark.Nr.60 (1967).

22. LICK, R.F. Die physiologische Bedeutung
des Gastrin. Med.Klin.6(1969),
234-236.

23. LICK,R.F., H.ENDERS, Zur Autoregulation der antra-
H.WELSCH, W.HART, W.
BRÜCKNER, V.BECK len Phase der Magensekretion.
Z.f.Gastro.5(1967), 68-74.

24. LICK,R.F., W.L. Stimulierung der Magensekre-
BRÜCKNER, R.STEGER tion durch hyperosmolare D(+)-
Xyloselösung (Sekretionsstu-
dien an SHAY-Präparationen).
Z.f.Gastroent.1(1968), 1-5.

25. LICK, R. F., A. HALARIS, D. BALSER, W. HART, I. KLEMPA Zur Ultrastruktur der Schleimhautinnervation des Magens. Z. Gastroent. 5(1968), 342-347.
26. LICK, R. F., H. WELSCH, W. HART, D. BALSER, E. BENNEWITZ Zur biologischen Wirkung der aktiven Komponente (Tetra-peptid) des synthetischen Gastrins. (Sekretionsstudien am Heidenhain-Pouch). Langenbecks Arch. lin. chir. 315 (1966), 186.
27. LICK, R. F., H. WELSCH, W. HART, W. BRÜCKNER, D. BALSER, T. GÜRTNER Zur sekretorischen Funktion des Magens nach Injektion von Histamin, Gastrin und synthetischem Tetrapeptid in den großen Kreislauf und in die Pfortader. (Sekretionsstudien am Heidenhain-Pouch). Z. f. Gastroent. 5(1967), 7.
28. LINDAU, A., H. WULFF The peptic genesis of gastric and duodenal ulcer: Especially in the lights of ulcers on Meckels Diverticulum and the postoperative ulcers in the jejunum. Surg. Gynec. Obstet. 53(1931), 621.
29. LORENZ, W., U. K. PFIEGER Stoffwechsel und physiologische Funktion von Histamin im Magen. Klin. Wschr. 46(1968), 57.

30. MAKHLOUF, G.M.,
I.P.A. McMANUS,
W.I. CARD
Dose-response curves for
the effect of gastrin II on
acid secretion in man. Gut.
5(1964), 379.
31. MORLEY, I.S.,
H.S. TRACY,
R.A. GREGORY
Structure-function relations-
ship in the C-terminal tetra-
peptid sequenz of gastrin.
Nature 207(1965), 1356-1359.
32. PAVLOV, I.P.
Beiträge zur Physiologie der
Absonderung. Zbl. Physiol. 2
(1888), 137-138; Die Arbeit
der Verdauungsdrüsen. Vorle-
sungen I.F. Bergmann, Wies-
baden 1898.
33. POPIELSKI, L.
B-imidazolyläthylamin und die
Organextrakte. I. B-imidazolyl-
äthylamin als mächtiger Er-
reger der Magendrüsen.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 178
(1919), 214-259.
34. PROUT, W.
On the nature of acid and
saline matters usually existin
in the stomachs of animals.
Phil. Trans. B(1824), 45-49.
35. SCHOFIELD, B.
Inhibition by acid of gastrin
release. Uni. of California
press. Berkeley and Los
Angeles (1966).
36. SCHWANN, Th.
Über das Wesen des Verdauungs-
prozesses. Arch. Anat. Physiol. u
wiss. Med. (hrsgg. von I. Müller)
(1836), 90-138.

37. SEIFFERS, M. J.,
H. L. SEGAL,
L. L. MILLER Separation of pepsinogen I,
pepsinogen II, from human
gastric mucosa. Amer. J. Physiol.
105(1963), 1099-1105; 1106-
1112.
38. SHAY, H., D. C. SUN,
M. GRUENSTEIN Gastroenterology 26 (1959),
906.
39. SWAN, K. G.,
E. D. JACOBSON Gastric blood flow and secre-
tion in conscious dogs. Amer.
J. Physiol. 212(1967), 891.
40. TIEDEMANN, F.,
L. GMELIN Die Verdauung nach Versuchen.
Verl. d. neu. akad. Buchh. v. K.
Groos, Heidelberg u. Leipzig
1831.
41. TRACY, H. S.,
R. A. GREGORY The antral hormone gastrin.
Physiological properties of
a series of synthetic peptids
structurally related to
gastrin. Nature 104(1964),
935-938.
42. ZELJONY, G. P.,
W. SAWITSCH Über den Mechanismus der Ma-
gensekretion. Verh. d. Ges. russ.
Ärzte, St. Petersburg 1911, zit.
n. B. P. Babkin (1928).

L e b e n s l a u f

Am 23. Mai 1944 wurde ich als Sohn des aktiven Offiziers Anton Weißenbacher und seiner Frau Helene-Friederike, geb. Zollhoefer, in Bad Tölz geboren. Dort trat ich im September 1950 in die evangelisch-lutherische Volksschule ein.

Ab September 1954 besuchte ich die Oberrealschule Bad Tölz. Im Juli 1959 übersiedelten wir aus beruflichen Gründen meines Vaters nach München. Ich trat in die Luitpold-Oberrealschule ein. Sie verließ ich im Juli 1964 mit dem Zeugnis der Reife. Im November des gleichen Jahres begann ich das Studium der allgemeinen Medizin an der Universität München mit Ableistung der ärztlichen Vorprüfung (Note 2) im März 1967.

Im Dezember 1968 heiratete ich Frau Heidemarie Weißenbacher geb. Koepe.

Das medizinische Staatsexamen absolvierte ich am 19. Juni 1970 mit der Note "sehr gut".

Rainer Weißenbacher

